

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑰ 特許出願公開
 ⑯ 公開特許公報 (A) 昭63-240936

| | | | |
|--|-------------|--|-----------------------|
| ⑮ Int.Cl. B 01 J 13/00 A 01 N 25/04 25/12 | 識別記号 102 | 厅内整理番号 B-8317-4G 7215-4H 7215-4H※審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁) | ⑯ 公開 昭和63年(1988)10月6日 |
|--|-------------|--|-----------------------|

④発明の名称 超微粒子状物質の分散コロイド系の製造方法
 ②特願 昭62-336704
 ②出願 昭62(1987)12月28日
 优先権主張 ②1986年12月31日 ③フランス(FR)④86 18446
 ②発明者 アートン・フェシ フランス国75014パリ, フリアーン・9
 ②発明者 ジエソーフィリップ・ドヴィサージエ フランス国92200ヌイイー・シエル・セーヌ, ブルヴァ
 ⑦出願人 センター・ナショナル・ド・ラ・リセルシ エ・サイエンティフィ
 ク
 ④代理人 弁理士 古谷 駿 外2名
 最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

超微粒子状物質の分散コロイド系の製造方法

2. 特許請求の範囲

1 マトリックス型であり、大きさが500nm以下の球状粒子形状をした物質の分散コロイド系を製造する方法において、

(1) 一又は二以上の界面活性剤を混入しする溶媒又は混合溶媒中に前記物質を溶解した溶液より成る第一液相を調製し、

(2) 一又は二以上の界面活性剤を混入しする、前記物質に対する非溶媒又は混合非溶媒から成り、前記物質に対する前記溶媒又は前記混合溶媒とあらゆる割合で混和可能な第二液相を調製し、

(3) 工程(1)又は(2)で調製された前記液相のうち一方を他方の液相に適度に攪拌しながら加えて事実上瞬時に前記物質の超微粒子のコロイド状態溶液を生成し、そして

(4) 所望により前記物質の前記溶媒又は前記混合溶媒の及び前記物質に対する前記非溶媒又は前記混合非溶媒の全て又は一部を除去し、所望の濃度を有する超微粒子のコロイド状態溶液を生成し、又は超微粒子パウダーを生成することに特徴を有する方法。

2 前記工程(1)において調製された液相を前記工程(2)において調製された液相に前記工程(3)において加えることを含む、特許請求の範囲第1項記載の方法。

3 低い割合の非溶媒を前記工程(1)における溶媒に加えることを含む、特許請求の範囲第1項又は第2項記載の方法。

4 前記工程(3)において生産されたコロイド状態溶液に対し、0.1重量%乃至10重量%の割合で一又は二以上の界面活性剤を存在せしめることを含む、特許請求の範囲第1項乃至第3項のいずれか1項に記載の方法。

5 前記一又は二以上の界面活性剤を0.2重量%乃至2重量%の割合で存在せしめることを

- 、含む、特許請求の範囲第4項記載の方法。
- 6 前記物質をポリマーとして含む、特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれか1項に記載の方法。
- 7 前記溶媒又は前記混合溶媒中のポリマーの濃度が0.1重量%乃至10重量%であることを含む、特許請求の範囲第6項記載の方法。
- 8 前記ポリマーの濃度が0.2重量%乃至2重量%であることを含む、特許請求の範囲第7項記載の方法。
- 9 前記物質を生物学的活性物質として含む、特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれか1項に記載の方法。
- 10 前記物質がポリマーと生物学的活性物質との混合物であることを含む、特許請求の範囲第6項乃至第8項のいずれか1項に記載の方法。
- 11 第2物質を予め前記工程(3)において生成したポリマーの超微粒子に結合させることを含む、特許請求の範囲第6項乃至第8項のいず
- れか1項に記載の方法。
- 12 前記第2物質として生物学的活性物質を用いることを含む、特許請求の範囲第11項記載の方法。
- 13 前記物質を脂肪物質として含む、特許請求の範囲第1項乃至第5項のいずれか1項に記載の方法。
- 14 前記工程(4)において凍結乾燥法によって前記溶媒及び前記非溶媒の全てを除去することを含む、特許請求の範囲第1項乃至第13項のいずれか1項に記載の方法。
- 15 直径200nm程の超微粒子を生成することを含む、請求の範囲第1項乃至第14項記載のいずれか1項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明の主題は、マトリックス型の大きさが500nm以下である球形微粒子状物質(超微粒子)の分散コロイド系の製造のための新規な方法を提供することである。

(従来の技術)

直径が500nm以下の超微粒子はすでに公知であり、特にベルギー特許第808,034号、ベルギー特許第839,748号、ベルギー特許第869,107号及びフランス特許公開第2,515,960号において開示されている。ベルギー特許第808,034号及びベルギー特許第839,748号においては、超微粒子は例えばアクリル酸誘導体のようなモノマーのミセル重合によって形成される。同様にベルギー特許第869,107号及びフランス特許公開第2,515,960号においては、アルキルシアノアクリレートの重合により得られ生物学的活性物質を含む、微生物分解性を有する超微粒子物質の製造について開示している。これらの方法は、溶液中の重合に依存しており、従って、特にビニル付加によって調製され得る限られた数のポリマーに限定して用いられるものであり、天然高分子や半合成高分子には適していない。さらに、超微粒子を構成するポリマーの分子量をコントロールすることは難しく、そして特に

生物学的に使用することが考慮される場合には、高濃度で用いられる場合や生物学的適合性を有さぬ場合には、残留したモノマー及びオリゴマー、或いは必要な場合には、重合反応に関与した過剰の反応剤(開始剤や触媒)や界面活性剤を除去する必要が生じる。実際には、超微粒子の離過は、その大きさを考えればいつも可能であるとは限らず、従って精製(超遠心分離法や透析)を行うことは多くの場合煩雑である。

乳化蒸着を採用した方法もすでに開示されており、それらの方法は予め生成したポリマーを用い、水と混和しないポリマーの有機溶液は水性相中にて乳化され、その後水に不溶であるポリマーの懸濁を生ぜしめる。しかしながら、この方法の主たる利点は、合成高分子、半合成高分子の多くに適用可能である点にあり、これらの高分子から超微粒子を生産することが可能である点にある。しかし、欠点として500nm以下で大きさが均質な超微粒子を生成するに必要な超微粒及び均質な懸濁を生成することが困難で

ある点がある。さらに高濃度(20%)の界面活性剤を用いねばならず、またそれを除去せねばならない点、及び高エネルギーを用いた高精度機器(超音波処理機、ホモジナイザーなど)が必要な点は産業上利用する場合に大いなるハンディキャップとなる。

蛋白質を用いた超微粒子の生産についても開示されている。例えばアルブミンのような蛋白質溶液の乳濁の熱変性による方法〔P.A.クレーマー(Kramer, P.A.)：薬学ジャーナル(J.Pharm. Sci) 63巻, 1646頁(1974年刊)〕、或いは硫酸塩やエタノールを用いたゼラチンのような蛋白質溶液を分解する方法(マーティ(Marty)他、オーストラリア薬学ジャーナル(Austr. J.Pharm. Sci) 6巻, 65頁(1978年刊)、或いは薬学アクタ(Pharm. Acta. Helv.) 53巻, No.1(1978年刊)〕があり、これらの方法はともにアルデヒドによる硬化に依拠している。クレイマーの方法の主たる欠点は、連続油相中で大分子量の開始物質の水性相を予め乳化せねばならない点

(塩、色素など)、或いはそれらの混合物に適用可能な超微粒子の製造方法を提供する。

(課題を解決するための手段)

本発明の主題とするところは、マトリックス型で大きさが500nm以下の球形微粒子状物質(超微粒子)の分散コロイド系の製造方法にかかり、該製造方法は：(1) 一又は二以上の界面活性剤を混入しうる溶媒又は混合溶媒中に前記物質を溶解した溶液より成る第一液相を調製し、(2) 一又は二以上の界面活性剤を混入しうる、前記物質に対し非溶媒である非溶媒又は混合溶媒から成り、前記物質に対し溶媒である前記溶媒又は前記混合溶媒とあらゆる割合で混和可能な第二液相を調製し、(3) 工程(1)又は(2)で調製された前記液相のうち一方を他方の液相に過度に攪拌しながら加え、実質的に瞬時に前記物質の超微粒子のコロイド状態溶液を生成し、そして(4) 所望により前記溶媒又は前記混合溶媒の及び前記物質に対し非溶媒である前記非溶媒又は前記混合非溶媒の全て又は一部を除去し、

にある。この乳化は超微粒子状に行う必要があるため、界面活性剤や機器(超音波処理機など)を用いねば適切な大きさの超微粒子を生産することができない。マーティの方法に関して言えば、相当量の硫酸塩を用いねばならず、それらはまた除去する必要がある。また、余ったアルデヒドや後に中和剤として加えられた亜硫酸塩や異性重亜硫酸塩も除去する必要が生じる。

上述した全ての方法は特定の種類の分子に適用できるにすぎず、コストのかかる操作を必然的に伴うものである(超遠心分離法、超音波処理法など)。また、粒子の大きさを許容範囲内で均質にするために、或いは分散コロイド状態を長時間にわたって保つために粒子を十分に細かくするために(500nm以下)、重合化をコントロールすることも困難である。

(発明の解決しようとする課題)

本発明は、上記のような不利益を伴わず、また、天然や合成のポリマー双方に、また様々な有機物質(医薬、脂質など)や各種ミネラル

所望の濃度を有する超微粒子のコロイド状態溶液を生成し、又は超微粒子パウダーを生成する方法である。

工程(3)において超微粒子は実際には瞬間に形成される。その溶液は乳白色でありコロイド状態溶液の特色であるチンダル効果がみられる。この工程において、特に工程(2)で調製された液相が水性である場合には、工程(2)で調製された液相に対して工程(1)で調製された液相を加えることが好ましい。

本発明の工程において用いられる「物質」としては、所定の溶媒に十分に可溶な物質であるならば、実際にはいかなる物質であっても構わない。

「物質」としては、特に、例えばポリ(d,L)乳酸(PLA)などの合成ポリマー、例えばセルロース、ブチレート、アセテート、エチルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルセルロースのフタル酸塩(HPMCP)などの半合成ポリマー、或いは例えばゼラチン、アラビアゴムなどの天然

ポリマーの何れかのポリマーであることが好ましい。他の多くのポリマーもまた用いることが可能である。例えばポリビニルのアセトフタレート、セルロースのアセトフタレート；マレイン酸誘導体（例えば商品名ガントレ(Gantrez)）；アクリル酸とアクリレート及びアクリ酸ポリマーのコポリマー（例えば商品名ユードラジット(Eudragit)）；d又はI及び(d,l)ポリ乳酸すなわち乳酸とグリコール酸のコポリマー、ポリペプチド、グリコール誘導体（プロアラクトン、ブチロラクトン、ビバロラクトン、D-カブロラクトンなどの誘導体）；ヒドロキシブチル酸の環状エステルから得られるポリマー、ヒドロキシイソブチル酸、ヒドロキシメチル-吉草酸、フェニル乳酸及び、ヒドロキシエチルブチル酸；ポリD-ベンジルマラート；リンゴ酸やベンジルマラートのコポリマー；ポリビニルビロリドン-ビニルアセテート架橋コポリマー、アルキルポリシアノアクリレート；ポリ（エチレンビニルアセテート）；水溶性ポリマー（ゼ

チチン、アラビアゴム、メチルセルロースなど）；オリゴマー（スチレンアリルアルコール）などを用いることができる。

「物質」として脂質を用いることもできる。例えば、脂肪酸のモノージ又はトリーグリセリド；例えばヒドロゲンヒマシ油、例えばコブラ油のように常温では固体の油；蜜蝋のような蠟、脂肪酸とポリエチレングリコール(PEG)の間で形成されるエステル、例えばPEG 6000誘導体などがある。

「物質」としてはまた生物学的活性物質であってもよい。特に活性医薬成分や活性医薬成分の前駆物質、或いは対照剤(contrasting agent)や生体試薬が掲げられる。この場合、後で述べるように生物学的活性物とポリマーとの双方を「物質」として成立する超微粒子の製造をすることも有益である。

「物質」としてはまた色素、インク、潤滑剤のような表面処理剤などでもよい。

本発明に係る工程は一種の物質であってもそ

れ以上の物質であっても等しく適用できることは明らかである。

この観点からすると、工程の一つのヴァリエーションとして第2物質は、必要ならば還元後にポリマーのコロイド状懸濁液にただ単に加えることによって工程(3)すでに形成された超微粒子の表面に吸着させ結合させることができる。この第2物質としては、特に生物学的活性物質が掲げられる。

ここで用いられる「溶媒」又は溶媒の混合物は、前記物質（例えばポリマー、及び／又は生物学的活性物質）を溶解しうる物質である。更にこの溶媒は使用される物質に対する非溶媒と混和しうるものでなければならない。従って、多くの場合、溶媒は、液相(2)が水性相を構成するのに対し、液相(1)が有機相を構成しているような有機溶媒である。しかし可溶性、不溶性、混和性に関する諸条件が満たされるならば、二つの有機相や二つの水性相のいずれをも用いることが可能である。一方、溶媒はまた、必要に応

じて除去しうる程に揮発性を有していなければならない。例えば、物質がポリマーであるような場合（生物学的活性物質が付加されているものであってもされていないものであっても構わない）、溶媒としては、低級アルコール（メタノール、エタノール、イソプロパノールなど）、低級ケトン（アセトン、メチルエチルケトンなど）、軽炭化水素又は軽炭化水素の混合物（ヘキサン、石油エーテルなど）、塩素化された軽炭化水素（クロロフォルム、塩化メチレン、トリクロロエチレンなど）、その他、アセトニトリル、ジオキサンなどの一般的な溶媒が掲げられる。

この物質に対する「非溶媒」又は非溶媒の混合物としては、これらの物質を溶解しないと共に、使用される溶媒と混和可能な液体が用いられる；該物質が商品名ユードラジット(Eudragit) L100のようなアクリルポリマーである場合には、溶媒としては、アルカリ性水性相、非溶媒としては酸性水性相が用いられる。液相(1)の溶媒に

低い割合（20重量%以下、例えば10重量%）の非溶媒を加えることによって10nm以下の粒径をもつより小さい超微粒子を得ることが可能である。

より安定した懸濁液を得るために、一又はそれ以上の界面活性剤（又は乳化物）を加えることが望ましい。界面活性剤としては、アニオン（例えばラウリン硫酸ナトリウム）、カチオン（例えば第四級アンモニウム）又は非イオン（例えば、ポリオキシエチレン残基を含む又は含まないソルビタンモノエステル、脂肪酸アルコールとポリオキシエチレングリコール、ポリオキシエチレン-ポリーブロピレングリコールとで形成されるエーテルなど）が用いられる。

しかしながら、本発明に従えば超微粒子は界面活性剤なしに生産することが可能であり、更に凍結乾燥などにより全ての溶媒及び非溶媒が工程(4)において除去される場合には界面活性剤は不要である。このようにして長期間にわって保存可能な凍結乾燥超微粒子を製造すること

ができる。

工程(3)において製造されるコロイド状懸濁液内の界面活性剤の割合は0.1重量%乃至10重量%、好ましくは0.2重量%乃至2重量%である。

該物質がポリマーである場合には、溶媒又は混合溶媒内のポリマーの濃度は0.1重量%乃至10重量%、好ましくは0.2重量%乃至2重量%である。

溶媒と非溶媒との容積比は、ポリマーの沈殿をもたらす程度でなければならない。この割合が増加するにつれ、超微粒子の大きさも小さくなる。

工程(3)で調製の際に加えられる適度な攪拌は、使用される物質の量に依っている。その量が少ない場合には攪拌は不要である。

本発明に係る工程の温度及びpHの影響は限られたものであり、特別な条件の下で作業をおこなう必要はない。しかし、工程(1)及び工程(2)における二つの液相が水性である場合には、それらが溶媒及び比溶媒であるという条件を満たす

ために、それぞれのpHを変える必要がある。

更に、例えば塩化ナトリウムのような電解質の存在も超微粒子の生成に影響を与えるものではない。実施例1において超微粒子を生成した後、25mg/mlの濃度を有する塩化ナトリウムは、形成された超微粒子の癡着、沈殿の原因とはならなかった。

本発明に従い生産された粒子は該物質の物性が許せばオートクレーブ処理することも可能である。

〔発明の効果〕

本発明に係る超微粒子の製造方法は、従来の方法に比して以下のような利点をもたらす。

500nm以下の超微粒子の生産が可能であり、特に200nm以下の超微粒子をエネルギーを要しない単純な方法で生産することが可能であること；

該物質がポリマーである場合、超微粒子はもはやモノマーの重合によって生成する必要はなく、公知のポリマーの「超微粒子化」によって

生成することが可能となること；

合成ポリマーと同様に、長期にわたり無害でありかつ医療目的に用いられてきた天然ポリマーの利用が可能となること；

生体適合性を有するポリマーの利用が可能となること；

一旦、特定のpH値を与えれば、器官内で分解することができるようなポリマーを用いることが可能となる。これにより、ポリマー粒子が器官内に蓄積しないことが保証される。

性質上、生体内に再吸収性を有し、その劣化による生成物が完全に無害であるポリマーを用いることが可能となること；及び

大きさのほぼ一定した球状粒子の生産が可能となることなどである。

〔実施例〕

以下、実施例に基づき本発明を説明する。得られた超微粒子は透過型電子顕微鏡により肉眼で把握でき（25,000～150,000倍）、ホスホタングステン酸による媒質染色後にはほぼ球状体

の差異のない粒子として表れた。

実施例1：ポリマーの超微粒子の調製

まず、125mgのポリ(d,L)乳酸(P.L.A)を25mlのアセトン中に溶かし、次に酸化エチレンとポリプロピレングリコール（商品名ブルロニック(Pluronic)F68又はポロザマー(Poloxamer)188）によって形成される125mgの混合ポリマー及び非イオン性界面活性剤を50mlの蒸留水に溶かした。

アセトン相を磁気攪拌しながら水性相に加えた。混合物はポリマー(P.L.A)の超微粒子の形成のため、瞬時にオパール色を発する。調製直後にレーザービームを備えた回折計(クルトロニクス社製、商品名ナノサイザー(Nanosizer))により測定した超微粒子の平均粒径は約200nm、分散指数0.5であった。

アセトンは減圧下(水ポンプ真空)除去され、懸濁液は同じ条件下で所望の容積、例えば10mlにまで濃縮される。

超微粒子の濃縮された懸濁液はガラスフリッ

ト(孔径9~15μm)又は膜フィルター(孔径5μm)により濾過され、濾過水中の超微粒子の粒径を測定したところ変わらず、分散指数も同様であった。透過型電子顕微鏡による検査によればポリ(d,L)乳酸の超微粒子は標準的な球状を呈した。

長期間(8ヶ月)放置した後であっても超微粒子の懸濁液の様子は変わらず、特に消すことのできない沈降分離も超微粒子の大きさのバラつきも観察されなかった。

実施例2：(実施例1のヴァリエーション)

水様相をアセトン相に加える以外は実施例1と同様にする。実施例1と同じ性質を有する超微粒子が調製された。

実施例3：(実施例1のヴァリエーション)

アセトン相を水性相に攪拌することなく加える以外は実施例1と同様にする。平均粒径205nm分散指数1の超微粒子が得られた。

実施例4：(実施例1のヴァリエーション)

界面活性剤を水性相に加えない以外は実施例1と同様にする。平均粒径207nm、分散指数1.3の超微粒子が得られた。

実施例5：インドメサシン(脂肪親和性活性成分)を含む超微粒子の調製

a) 5mgのインドメサシンをアセトン相に加える以外は実施例1と同様に行う。平均粒径180nm、分散指数1.5の超微粒子が得られた。分散媒体として用いた水性相中のインドメサシンの超遠心分離及び滴定後の、超微粒子に含まれる活性成分の総量は当初存在した総量の80%であった。

b) 薬理試験：

インドメサシン5mg/kgを絶食させたラットに経口投与した場合、超微粒子の懸濁液は、溶液中のインドメサインを同様に投薬した後に観察された場合に比して、より速い完全なインドメサインの消化吸収をもたらした。燃

食させたラットに繰り返し投薬(3日間連続、インドメサシン5mg/kg)したところ、溶液中のインドメサシンを同様に投薬した後に観察された場合に比して、潰瘍形成や出血の数より明らかにされるように超微粒子の懸濁液は、一層進んだ消化許容度を示す。

静脈内滴注によりラットにインドメサシン5mg/kgを投薬した場合には、超微粒子の懸濁液は、溶液中のインドメサシンを滴注後に観察される場合に比して、活性成分の血管外分布の増加(インドメサシンの分布量はほぼ2倍に増加)を示すインドメサシンの血漿濃度の経時的プロフィル(chronological profile)を生ぜしめる。また、それはその後ゆっくりと排出される(インドメサシンの生物学的半減期はほぼ2倍に増加)。

実施例6：アドリアマイシン(親水性活性成分)を含む超微粒子の調製

a) 12.5mgのアドリアマイシンを水性相に加える以外は実施例1と同様に行う。平均粒径288

nm、分散指数2の超微粒子が得られた。分散媒体として用いた水性相内のアドリアマイシンの超遠心分離及び清定後の、超微粒子に含まれる活性成分の総量は当初存在した総量の80%であった。

b) 薬理試験：

投与量10mg/kgを3日間ラットに投与した場合、クブルー(COUVREUR)らによって観察された溶液中のアドリアマイシンを投与した場合(薬学ジャーナル(J. Pharm. Sci.)71巻、790頁、1982年刊、イソブチルシアノアクリレートのポンプ化によって調製される微粒子使用)に比して、アドリアマイシン超微粒子の懸濁液は、活性成分の心臓に対する毒性(cardiotoxicity)に関し、顕著な効果を示した。

実施例7：活性成分(アドリアマイシン)とポリマー微粒子との結合

実施例1と同じ工程が行われ、統いて12.5mgのアドリアマイシンが、10mlの容量に濃縮され

電磁攪拌しながら、基礎ポリマー水性相を酸性水性相に加える。Eudragit L100の超微粒子が形成されるとすぐに媒質はオパール色を発する。減圧下懸濁液を濃縮した後の超微粒子の平均粒径は130nm 分散指数2.3であった。

b) 錠剤の調製

上述のようにして得られる商品名Eudragit L 100の超微粒子懸濁液を、霧吹きによってコーティングする錠剤を作るのに用いた。コーティングされた錠剤は酸性pHにおいて2時間の抵抗性を有していた(米国薬局方)の胃様媒質により測定)、しかし中性pHにおいてその活性成分は放出された(米国薬局方)の腸様媒質により測定)。

実施例10：二種の極性有機相の使用

まず、125mgのポリ(d,l)乳酸を25mlテトラヒドロフランに溶かした。次に酸化エチレンとポリプロピレングリコール(商品名ブルオロニック(Pluronic F 68))により形成される混合

たP.L.A.の微粒子の懸濁液に加えられた。72時間後の超微粒子の平均粒径は220nm、分散指数2であった。分散媒体として用いた水性相内のアドリアマイシンの超遠心分離及び清定後の超微粒子に含まれる活性成分の総量は当初存在した総量の32%であった。

実施例8：非溶媒を溶媒に付加した場合

ポリマーを純アセトンの代わりにアセトン/水(90/10、容積比)に溶かす以外は実施例1と同じ工程が行われた。溶液中のポリマーは超微粒子は約90nm、分散指数1.5を示した。

実施例9：2種の水性相を用いた場合

a) 625mgのアクリルポリマー(商品名ユードラジッド(Eudragit L 100))を0.1N水酸化ナトリウムを3.45ml加えた125mlの蒸留水に溶かした。

他方、酸化エチレンとプロピレングリコール(商品名ブルロニック(Pluronic F68))から生成される混合ポリマー625mgを0.85mlの冰酢酸を加えた250mlの蒸溜水に溶かす。

ポリマー125mgを無水エタノール50mlに溶かした。

電磁気攪拌によりポリマー相をエタノール相に加えた。ポリ(d,l)乳酸の超微粒子が形成されるとすぐに媒質がオパール色を発した。減圧低温下、4mlの容量にまで懸濁液を濃縮し、ガラスフリット(孔径9~15μm)により通過した後の超微粒子の平均粒径は約201nm、分散指数1.6であった。

実施例11：二種の極性有機相の使用

a) まず125mgのアクリルポリマー(商品名ユードラジッド(Eudragit L100))を25mlのクロロフォルムに溶かす。

他方、0.2mlのソルビタンモノーオレート(商品名スパン(SPAN 80)陰イオン界面活性剤)を50mlのヘプタンに溶かした。

電磁気攪拌しながらクロロフォルム相をヘプタン相に加える。商品名Endragit L100の超微粒子が形成されるとすぐに媒質はオパール色を発する。

懸濁液を30mlの容量にまで濃縮した後の超微粒子の平均粒径は350nmであり、平均分散指数は1であった。

b) 調製

実施例9 bと同様の工程を用いた場合、Eudragit L100の超微粒子懸濁液はその懸濁液によりコーティングされた錠剤に抗胃性能をもたらした。

実施例12：脂質の超微粒子の調製

まず、125mgのグリセロールステアリン酸塩をアセトン／テトラヒドロフラン(90/10、容積比)に溶かした。

次に、0.25mlのソルビタンモノーオレエートのポリオキシエチレン誘導体(商品名ツイーン(TWEEN 80)、非イオン界面活性剤)を50mlの蒸留水に溶かした。

電磁気攪拌をしながら水性相に脂質有機相を加え、グリセロールのステアリン酸塩の超微粒子が形成されると、すぐに媒質はオパール色を発した。

の調製:

a) ポリマーを25mgのインドメサシンに置換する以外は実施例1と同様の工程を行う。

有機溶媒の蒸発により懸濁液を濃縮した後のインドメサシンの超微粒子の平均粒径は290nmであり、分散指数は2であった。透過型電子顕微鏡で観察した結果、インドメサシン超微粒子は球形の非結晶であった。

b) 薬理試験

絶食させたラットに経口により5mgのインドメサシン超微粒子の懸濁液を投与した場合には、溶液中のインドメサシンを同様に投與場合に比較して、より迅速かつ完全な吸収が可能となった。

静脈滴注によりラットに5mg/kgのインドメサシンを投与した場合には、溶液中のインドメサシンを同量滴射後に観察される場合に比して活性成分の血管外分布の増加(分布容積の増加)を示すインドメサシンの血漿濃度の経時的プロフィルを生ぜしめた。また、そ

懸濁液を10mlの容量にまで濃縮した後の超微粒子の平均粒径は300nmであり、分散指数は3であった。

実施例13：(実施例12のヴァリエーション)

まず、125mgのグリセロールのバルミトーステアリン酸と0.1mlのソルビタンモノーオレエート(商品名スパン(SPAN 80))を50mlの無水エタノール中に溶かした。

次に、0.1mlのソルビタンモノーオレエートのポリオキシエチレン誘導体(商品名ツイーン(TWEEN 80))を50mlの蒸留水に溶かす。

電磁気攪拌しながら脂質アルコール相を水性相に加える、グリセロールのバルミトーステアリン酸塩の超微粒子が形成されると、すぐに媒質はオパール色を発した。

懸濁液を10mlの容量にまで濃縮後の超微粒子の平均粒径は160nmであり、平均分散指数は2であった。

実施例14：インドメサシンの超微粒子

これはその後ゆっくりと排出された(生物学的生体的半減期の増加)。

実施例15：ポリマー超微粒子の凍結乾燥

実施例1と同様の工程を行う。P.L.A.の超微粒子懸濁液を20mlの容量にまで濃縮した後、200mgのトレハロースを加え、懸濁液を凍結乾燥する。

凍結乾燥されたものを10mlの蒸留水に分散させた後の超微粒子は平均粒径275nm、平均分散指数1.5であった。

実施例16：イオン力により加えられたポリマー超微粒子の安定

実施例1と同様の工程を行う。P.L.A.の超微粒子の懸濁液を10mlの容量に濃縮した後、塩化ナトリウムを徐々に加える。塩化ナトリウムの濃度が血液と等浸透圧を示した場合に超微粒子の懸濁液は完全に安定し、その安定は塩化ナトリウムの濃度が血液の浸透圧の3倍になるまで保たれる。

実施例 17：塩の存在下超微粒子を調製する方法

90mgの塩化ナトリウムを水性相に加える以外は、実施例1と同様の工程を行う。超微粒子の懸濁液を10mlの容量にまで濃縮し、塩化ナトリウムの濃度を血液と等浸透圧にした後の超微粒子の平均粒径は250nmであり、平均分散指数は2であった。

懸濁液は12ヶ月経過後であっても安定しており、消すことのできない沈殿も大きさのバラつきも観察されなかった。

本発明により生成された超微粒子は多くの技術分野で応用され得るものである。

人間や動物の治療における薬剤のための「ベクター」として本超微粒子は次のような展望をもたらす。

－作用部位、特に細胞内やリソソーム内においても作用する部位を確保する。

－医薬の安定性及び／又は吸収性能を向上させることにより、又静脈滴注により吸収性のな

い医薬の活用を図ることができ、公知の医薬投薬の新しい方法を付与する。

－望ましい作用部位に焦点を絞ることにより及び／又は例え毒性があろうと効能があろうと好ましくない作用を及ぼす部位から薬剤をそらすことにより、医薬の組織への分散を修正することができる（治療法の改善）。

又、薬学的には超微粒子状のコロイド分散系は、以下のような利点をもたらす。

－吸収性のない医薬を注入可能にする。

－膜形成ポリマーの水性分散を用いることによりガノレス製剤のコーティングを可能にする。

また、農業化学の分野では殺虫剤、農薬等の媒体として超微粒子を用いることが可能である。大きさが小さいため、表皮を通して浸透が良く、より強力な作用が期待できる。分散系の粘度が低いことは、非常に小さな水滴により噴霧を可能にし、より緊密なコーティングを可能にする。

塗料、上塗、表面処理の分野においては、一般的に本超微粒子は、顔料、試薬、剝離剤等の

媒体としての機能を有する。即ち、低い粘度の水性分散系を用いれば、容易に霧状にすることができる、それらの噴霧も容易となる。また、必要である場合には粘性又は粘着性を付与することも可能である（適当な媒体内における超微粒子の再懸濁液）。更に、超微粒子の大きさが小さいため、例えば着色の際に非常に良好な沈着性及び非常に高度な均質性をもたらす。

本発明により調製された超微粒子は印刷、グラフィックの複製、繊維、織物の表面処理、写真、露出し等にも応用可能である。

| | |
|--------|---------|
| 出願人代理人 | 古 谷 駿 |
| 同 | 溝 部 孝 康 |
| 同 | 古 谷 聰 |

第1頁の続き

| | | | |
|----------|------|-------|-----------|
| ⑤Int.Cl. | | 識別記号 | 厅内整理番号 |
| A 61 K | 9/10 | 3 0 7 | A-6742-4C |
| | 9/14 | | F-6742-4C |
| | 9/50 | 3 5 1 | 6742-4C |
| D 21 H | 1/28 | | Z-7003-4L |
| | 1/34 | | 7003-4L |

| | | |
|------|------------------|--|
| ⑥発明者 | フランシス・ピュイズ イオ | フランス国94700メゾン・アルフォ, リュ・ド・ストラス ブル・66 |
| ⑦発明者 | カート・スイーズ | アメリカ合衆国セント・ルイス, フォーン・メドース。 305 |